INFORME DIÁRIO DE EVIDÊNCIAS | COVID-19 N°24

BUSCA REALIZADA EM 6 DE MAIO DE 2020

APRESENTAÇÃO:

Essa é uma produção do Departamento de Ciência e Tecnologia (Decit) da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) do Ministério da Saúde (Decit/SCTIE/MS), que tem como missão promover a ciência e tecnologia e o uso de evidências científicas para a tomada de decisão do SUS, tendo como principal atribuição o incentivo ao desenvolvimento de pesquisas em saúde no Brasil, de modo a direcionar os investimentos realizados em pesquisa pelo Governo Federal às necessidades de saúde pública.

OBJETIVO:

Informar sobre as principais evidências científicas descritas na literatura internacional sobre tratamento farmacológico para a COVID-19. Além de resumir cada estudo identificado, o informe apresenta também uma avaliação da qualidade metodológica e a quantidade de artigos publicados, de acordo com a sua classificação metodológica (revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, entre outros).

ACHADOS:

FORAM ENCONTRADOS 6 ARTIGOS E 15 PROTOCOLOS

A distribuição da frequência de publicações por classes de estudos é apresentada segundo a pirâmide de evidências:

DISTRIBUIÇÃO DA FREQUÊNCIA DE PUBLICAÇÕES POR CLASSES DE ESTUDOS

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136 · SUS · MINISTÉRIO DA SAÚDE · PÁTRIA AMADA BRASIL GOVERNO FEDERAL

SUMÁRIO

IECA E BLOQUEADORES DE RECEPTORES DA ANGIOSTENSINA 2 (BRA)

COORTE RETROSPECTIVA \ *ESTADOS UNIDOS DAS AMÉRICAS*

O estudo avaliou se há maiores probabilidades de indivíduos contraírem COVID-19 se estiverem usando inibidores da enzima conversora da angiostensina (IECA) e bloqueadores de receptores da angiostensina 2 (BRA). Essa hipótese surgiu a partir de resultados de estudos *in vitro* que sugerem que esses compostos promovem maior expressão da enzima conversora da angiostensina 2 (ECA2), suposta via de entrada de SARS-CoV-2 nas células humanas. Em uma amostra de 18472 pacientes, 1735 testaram positivo para SARS-CoV-2, sendo 116 usuários de IECA e 98 de BRA. Análises de propensão mostraram os seguintes resultados: Pacientes prescritos com IECA: 54% admitidos em hospital (*vs.* 39% de não prescritos); 24% internados em unidade de cuidado intensivo (*vs.* 15% de não prescritos) e 14% tratados com ventilação mecânica (*vs.* 11% de não prescritos). Prescritos com BRA: 53% admitidos em hospital (*vs.* 41% de não prescritos); 24% internados em unidade de cuidado intensivo (*vs.* 18% de não prescritos) e 14% tratados com ventilação mecânica (*vs.* 12% de não prescritos). Quarenta e duas mortes foram verificadas, incluindo 8 pacientes na coorte de prescritos com IECA ou BRA. Com base em modelagem estatística e ponderando por outras variáveis, as diferenças observadas não se mostraram estatisticamente significativas para detectar associação entre prescritos com as drogas e propensão de infecção por SARS-CoV-2. No entanto, análises não ajustadas por outras variáveis indicaram uma leve tendência para um quadro clínico mais grave em prescritos com IECA e/ou BRA. Os autores discutem que seus resultados apoiam a manutenção dos fármacos em acometidos por COVID-19 em situações de hipertensão, diabetes, insuficiência cardíaca, etc. Contudo, devido ao tamanho amostral pequeno, mais estudos precisam ser conduzidos para gerar evidências consistentes.[1]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 8 de 10 critérios elegíveis foram atendidos, sugerindo boa qualidade metodológica. O estudo aborda uma questão relevante no contexto dos tratamentos atualmente propostos para COVID-19. Indica claramente a intervenção e possíveis fatores de confusão. Uma fragilidade é o tamanho amostral reduzido, impedindo conclusões mais seguras.

MEDICAMENTOS DIVERSOS

TRANSVERSAL \ *ESPANHA*

DMARDs: alfa anti-TNF alfa (etanercepte, adalimumabe, infliximabe, golimumabe e certolizumabe), inibidores da IL-1 (anakinra), inibidores da IL-6 (tocilizumabe e sarilumabe), inibidores da IL 12/23 (ustekinumabe), inibidores da IL-17 (secukinumabe e ixekizumab), CTLA4-Ig (abatacepte), inibidores de JAK (tofacitinibe, baricitinibe e ruxolitinibe) e inibidores da PDE4 (apremilaste): Foi realizado um estudo transversal envolvendo pacientes reumáticos com o objetivo de explorar os possíveis efeitos do tratamento com drogas antirreumáticas modificadoras de doença (DMARDs), na expressão clínica da COVID-19. Dos

959 pacientes incluídos no estudo, 95 foram classificados como suspeitos e 11 adultos foram positivos para SARS-CoV-2, mediana de idade 45 anos (IQR: 30-63). Apenas um paciente necessitou de internação em UTI. O tratamento com as DMARDs foi suspenso durante a admissão nos casos com pneumonia por COVID-19, e foi mantido em 4 de 5 casos que não necessitaram de hospitalização com boa recuperação. A taxa de incidência ajustada nos tratados com DMARDs foi 1.21% (IC95%: 0,42-19,94%) *vs.* 0.58% (IC95%: 5,62-5.99%) na população geral. Aplicando a definição de caso de COVID-19 com pneumonia, a taxa de incidência dos pacientes reumáticos foi similar à da população geral [(0,48%, IC95%: 0,09 a 8,65%) e (0,58%, IC95%: 5,62 a 5,99%), respectivamente]. O estudo concluiu que pacientes tratados DMARDs não tiveram maior risco de ter COVID-19 ou de ter um desfecho mais grave da doença quando comparados à população geral. No entanto, os achados sugerem que a proporção de casos suspeitos da doença difere significativamente entre os tratados com DMARDS e que a terapia com estas medicações não deve ser suspensa diante da infecção por SARS-CoV-2.[2]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*, o artigo atendeu 8/8 critérios, o que reflete boa qualidade metodológica. Apesar disso, as conclusões são limitadas em razão da amostra pequena de casos confirmados da COVID-19.

CICLESONIDA

RELATO DE CASOS \ *JAPÃO*

Os autores relatam o uso de ciclesonida em 3 pacientes que foram admitidos em seu serviço. Este uso foi discutido na “Reunião de emergência sobre infecções por novos coronavírus” como um potencial terapêutico para a COVID-19. Caso 1: Paciente do sexo feminino, 73 anos, com doença do colágeno como história médica prévia. Apresentou sintomas e exames de imagem com opacidades pulmonares em vidro fosco característicos da COVID-19. PCR positivo para SARS-CoV-2. Fez uso de Lopinavir/Ritonavir, mas descontinuou por diarreia e elevação de enzimas hepáticas. Ocorreu piora das imagens pulmonares. Foi iniciado, no 8° dia de internação, a ciclesonida (200 mg, 2x/dia). Em dois dias de uso, a paciente apresentou melhora no quadro clínico e PCR negativo no 6° dia de uso. Caso 2: Paciente do sexo masculino, 78 anos, ex-tabagista. Apresentou sintomas e exames de imagem com opacidades pulmonares em vidro fosco característicos da COVID-19. PCR positivo para SARS-CoV-2. No 4° dia de admissão hospitalar, recebeu ciclesonida (200 mg, 2x/dia), no dia seguinte o paciente apresentou melhora em quadro clínico e após 9° dia de internação resultado de PCR positivo, a dose de ciclesonida foi aumentada 1200 mg/dia (400 mg, 3x/dia) e após dez dias, teve PCR com resultado negativo. Caso 3: paciente do sexo feminino, 67 anos. Apresentou sintomas e exames de imagem com opacidades pulmonares em vidro fosco característicos da COVID-19. PCR positivo para SARS-CoV-2. Encontrada lesão cavernosa pulmonar e não exacerbação. Foi iniciada no 2° dia de admissão hospitalar a ciclesonida (200 mg, 2x/dia). No 9°dia, obteve-se resultado de PCR positivo. Ciclesonida foi aumentada 1200 mg/dia (400 mg, 3x/dia) e após sete dias de uso o resultado de PCR foi negativo. Os autores sugerem que a ciclesonida tenha ação antiviral e anti-inflamatória quando administrada de forma precoce em pacientes com pneumonia leve a moderada e uma rápida melhora após seu uso.[3]

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, o estudo atendeu 8/8 critérios, o que revela boa qualidade metodológica. O histórico da doença foi diferente em cada paciente e a eficácia não pode ser extrapolada a partir dos resultados obtidos a partir desse número limitado de casos observacionais. Os relatos de caso não produzem evidências que apoiam a validação de hipóteses. Desta forma, são necessários estudos clínicos randomizados para avaliação da eficácia e segurança da ciclesonida para a COVID-19.

TOCILIZUMABE + CLOROQUINA

RELATO DE CASO \ *CHINA*

Trata-se de relato de caso de um homem, 63 anos, hipertenso, internado 7 dias após o diagnóstico de COVID-19, confirmado por PCR, com febre e lesão pulmonar em vidro fosco. Na internação, a cloroquina (CQ) foi usada (500 mg, via oral) para terapia antiviral após a admissão e mantido por 7 dias. Metilprednisolona foi injetada por via intravenosa (80-40mg) para inibir a inflamação e reduzir a exsudação pulmonar, que foi mantida por 5 dias. No quarto dia de internação, as condições clínicas do paciente pioraram, com aumento de concentração sérica de IL-6 e proteína C reativa (indicativas da tempestade de citocinas) e paciente recebeu dose única de tocilizumabe, 8 mg/kg por via intravenosa imediatamente. No dia seguinte, as concentrações de IL-6 e PCR começaram a reduzir e a contagem de linfócitos aumentou. O paciente estava recuperado e mantido em observação 14 dias após a internação. Os autores defendem, portanto, que a terapia combinada parece ser um protocolo terapêutico promissor em casos graves de COVID-19.[4]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 3/8 critérios foram atendidos, indicando uma qualidade metodológica baixa. Além disso, relatos de caso não fornecem evidências robustas o suficiente para a indicação terapêutica, sendo necessária a realização de ensaios clínicos para testar a efetividade do tratamento proposto.

MEDICAMENTOS DIVERSOS

REVISÃO NARRATIVA \ *BÉLGICA*

Cloroquina e hidroxicloroquina, remdesivir, lopinavir/ritonavir, favipiravir, tocilizumab e o fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF): Nesta revisão narrativa, os autores explicam que, devido à falta de tratamentos eficazes e específicos contra a COVID-19, o reposicionamento de fármacos já aprovados torna-se uma estratégia necessária, uma vez que novas terapias podem levar anos para serem desenvolvidas. Partindo dessa afirmação, os autores realizaram uma revisão

da literatura científica, no intuito de apresentar e discutir as principais estratégias de tratamento antiviral e imunomodulador que estão sendo testadas contra a COVID-19. Foram abordadas nessa revisão as indicações terapêuticas originais, os mecanismos de ação e os resultados de estudos *in vitro* (culturas celulares) e *in vivo* (modelos animais e ensaios clínicos) dos seguintes fármacos: cloroquina e hidroxicloroquina, remdesivir, lopinavir/ritonavir, favipiravir, tocilizumabe e o fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF). Por fim, os autores informam que vários ensaios clínicos com esses fármacos estão em andamento, e alertam para a necessidade de desenvolvimento de estudos bem delineados, com desfechos padronizados (clínicos, virais, radiológicos ou imunológicos), que forneçam rapidamente aos médicos resultados mais robustos, a fim de orientar a prática clínica.[5]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas disponíveis para avaliação da qualidade metodológica de revisões narrativas. Em análise crítica, não há informações sobre a metodologia utilizada para selecionar os artigos citados na revisão (bases pesquisadas, palavras-chave, critérios de inclusão dos estudos, etc). Não há informações de quando foram realizadas as buscas dos artigos. Sendo assim, não é possível avaliar se os ensaios clínicos em andamento, citados nessa revisão, são representativos de todos os ensaios em curso. Em adição, as discussões sobre os ensaios clínicos citados foram superficiais.

ANTICORPO MONOCLONAL

ESTUDO *IN VITRO* \ *HOLANDA*

Com o objetivo de identificar anticorpos neutralizantes de SARS-CoV-2, os autores avaliaram 51 hibridomas (linhagens celulares desenvolvidas para produzir anticorpos) de SARS-CoV e detectaram que quatro dessas linhagens reagiram contra proteína *spike* de SARS-CoV-2. Dentre esses quatro hibridomas, foi detectado um anticorpo, denominado 47D11, capaz de neutralizar a replicação do novo coronavírus. Ensaios *in vitro* demonstraram que o anticorpo 47D11 apresenta potente inibição da infecção de células VeroE6 com os vírus SARS-CoV-1 (CI 50 de 0,061 µg/mL) e SARS-CoV-2 (CI 50 de 0,061 µg/mL). A avaliação com os vírus autênticos também resultou na neutralização da infecção de SARS-CoV-1 (CI 50 de 0,19 µg/mL) e SARS-CoV-2 (IC 50 de 0,57 µg/mL). O anticorpo 47D11 se liga a um epítopo no domínio ligante do receptor da proteína *spike* viral, o que explica sua capacidade de neutralizar SARS-CoV-2. Além disso, o receptor da enzima conversora de angiotensina-2, relacionada com a entrada do vírus na célula, permanece exposto. Com isso, é possível a combinação de 47D11 com outras tecnologias para melhor inibição do SARS-CoV-2.[6]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramenta para avaliação da qualidade metodológica de estudos *in vitro*. Em análise crítica, observa-se que o artigo está bem detalhado, com extensa referência bibliográfica, coerente com o trabalho desenvolvido. Todas as etapas dos ensaios, materiais utilizados e resultados foram descritos de forma clara. Portanto, considera-se que o artigo possui boa qualidade metodológica.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

REFERÊNCIAS

1. Mehta N, Kalra A, Nowacki AS, Anjewierden S, Han Z, Bhat P, *et al.* **Association of use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers with testing positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)**. JAMA Cardiol. 2020; doi: 10.1001/jamacardio.2020.1855.
2. Michelena X, Borrell H, Lopez-Corbeto M, Lopez-Lasanta M, Moreno E, Pascual-Pastor M, *et al.* **Incidence of COVID-19 in a cohort of adult and paediatric patients with rheumatic diseases treated with targeted biologic and synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs**. medRxiv. 1o de janeiro de 2020;2020.04.30.20086090.
3. Iwabuchi K, Yoshie K, Kurakami Y, Takahashi K, Kato Y, Morishima T. **Therapeutic potential of ciclesonide inahalation for COVID-19 pneumonia: Report of three cases**. J Infect Chemother. 2020 Apr 16;. doi: 10.1016/j.jiac.2020.04.007. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32362440.
4. Xu CY, Lu SD, Ye X, Cao MY, Xu GD, Yu Q, *et al.* **Combined treatment of tocilizumab and chloroquine on severe COVID-19: a case report**. QJM. 2020 May 4. pii: hcaa153. doi: 10.1093/qjmed/hcaa153.
5. Delang L, Neyts J. **Medical treatment options for COVID-19**. European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care 0(0) 1–6. DOI: 10.1177/2048872620922790
6. Wang C, Li W, Drabek D, Okba NMA, Haperen RV, Osterhaus AD, *et al.* **A human monoclonal antibody blocking SARS-CoV-2 infection**. NATURE COMMUNICATIONS. 2020; 11:2251. Doi: https:// doi.org/10.1038/s41467-020-16256-y
7. Brasil. **Ministério da Saúde**. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. **Boletim Ética em Pesquisa – Edição Especial Coronavírus (Covid-19)**. CONEP/CNS/MS. 2020, 1:página 1-página 21

ESTRATÉGIA DE BUSCA:

CITAÇÃO

BRASIL. Departamento de Ciência e Tecnologia. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Ministério da Saúde. **Informe Diário de Evidências – COVID-19 (7 de maio de 2020)**. 2020.

ORGANIZADORES

Equipe técnica: Cecilia Menezes Farinasso; Douglas de Almeida Rocha; Felipe Nunes Bonifácio; Gabriel Antônio Rezende de Paula; Glícia Pinheiro Bezerra; Junia Carolina Rebelo Dos Santos Silva; Leonardo Ferreira Machado; Livia Carla Vinhal Frutuoso.

Coordenadora de Evidências e Informações Estratégicas em Gestão em Saúde: Daniela Fortunato Rego.

Diretora de Ciência e Tecnologia: Camile Giaretta Sachetti.

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados em 06/05/2020 na base *ClinicalTrials.gov*.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
1	NCT04376788/ Egito	Imunoterapia	Plasma convalescente	Plasma comum	Ainda não recrutando	06/05/2020	Ain Shams University
2	NCT04377620/ EUA	Antineoplásico	Ruxolitinib	Placebo	Ainda não recrutando	06/05/2020	Incyte Corporation
3	NCT04377789/ Turquia	Suplemento de dieta	Quercetina como profilaxia	Quercetina como tratamento	Recrutando	06/05/2020	Kanuni Sultan Suleyman Training and Research Hospital
4	NCT04377659/ EUA	Anti-inflamatórios anti-reumáticos	Tocilizumabe + ventilação mecânica	Tocilizumabe + suporte respiratório	Recrutando	06/05/2020	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
5	NCT04377711/ Suíça	Glicocorticóide	Ciclesonida	Placebo	Ainda não recrutando	06/05/2020	Covis Pharma S.á.r.l.
6	NCT04377750/ Israel	Anti-inflamatórios anti-reumáticos	Tocilizumabe	Placebo	Recrutando	06/05/2020	Hadassah Medical Organization; Sheba Medical Center; Wolfson Medical Center
7	NCT04377646/ Tunísia	Antimalárico; suplemento de dieta	Hidroxicloroquina + zinco; Hidroxicloroquina + placebo	Placebo + placebo	Ainda não recrutando	06/05/2020	Military Hospital of Tunis; UR17DN02 : Autoimmune Diseases Research Unit; Dacima Consulting
8	NCT04377308/ EUA	Antidepressivo	Fluoxetina	Tratamento padrão	Recrutando	06/05/2020	University of Toledo Health Science Campus
9	NCT04377334/ Alemanha	Terapia celular	Células mesenquimais humanas (estromais) derivadas da medula óssea	Sem intervenção	Ainda não recrutando	06/05/2020	University Hospital Tuebingen
10	NCT04377568/ Canadá	Imunoterapia	Plasma convalescente	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	06/05/2020	The Hospital for Sick Children; C17 Council (regulatory sponsor)

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados em 06/05/2020 na base *ClinicalTrials.gov*.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
11	NCT04377503/ Brasil	Anti-inflamatórios anti-reumáticos; Corticosteróide	Tocilizumabe	Metilprednisolona	Ainda não recrutando	06/05/2020	Hospital Sao Domingos
12	NCT04376814/ Irã	Antivirótico; Antimalárico	Favipiravir + hidroxicloroquina	Lopinavir/ ritonavir + hidroxicloroquina	Inscrição por convite	06/05/2020	Baqiyatallah Medical Sciences University
13	NCT04377672/ EUA	Imunoterapia	Plasma convalescente	Sem comparador	Ainda não recrutando	06/05/2020	Johns Hopkins University
14	NCT04376684/ País não declarado	Anticorpo monoclonal	Otilimab	Placebo	Ainda não recrutando	06/05/2020	GlaxoSmithKline
15	NCT04376034/ EUA	Imunoterapia	Plasma convalescente	Tratamento padrão	Recrutando	06/05/2020	West Virginia University

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp) e informados em 22/04/2020.

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
1	22/03/2020	Avaliação da segurança e eficácia clínica da hidroxicloroquina associada à azitromicina em pacientes com pneumonia causada por infecção pelo vírus SARS-CoV-2. Aliança COVID-19 Brasil II: pacientes graves	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
2	23/03/2020	Estudo de fase IIB para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes hospitalizados com síndrome respiratória grave no âmbito do novo Coronavírus (SARS-Cov-2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado	Diretoria de Ensino e Pesquisa – DENPE
3	25/03/2020	Estudo aberto, controlado, de uso de hidroxicloroquina e azitromicina para prevenção de complicações em pacientes com infecção pelo novo coronavírus (COVID-19): um estudo randomizado e controlado	Associação Beneficente Síria
4	26/03/2020	Um estudo internacional randomizado de tratamentos adicionais para a COVID-19 em pacientes hospitalizados recebendo o padrão local de tratamento. Estudo *Solidarity*	Instituto Nacional De Infectologia Evandro Chagas – INI /FIOCRUZ
5	01/04/2020	Avaliação de protocolo de tratamento COVID-19 com associação de cloroquina/ hidroxicloroquina e azitromicina para pacientes com pneumonia	Hospital São José de Doenças Infecciosas – HSJ / Secretaria de Saúde Fortaleza
6	01/04/2020	Desenvolvimento de vacina para SARS-CoV-2 utilizando VLPs	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
7	03/04/2020	Aliança COVID-19 Brasil III: Casos Graves – Corticoide	Associação Beneficente Síria
8	03/04/2020	Estudo clínico fase I com células mesenquimais para o tratamento de COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
9	03/04/2020	Protocolo de utilização de hidroxicloroquina associado a azitromicina para pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e doença pulmonar (COVID-19)	Hospital Brigadeiro UGA V-SP
10	04/04/2020	Ensaio clínico randomizado para o tratamento de casos moderados a graves da doença causada pelo novo Coronavírus-2019 (COVID-19) com cloroquina e colchicina	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136 | MINISTÉRIO DA SAÚDE | PÁTRIA AMADA BRASIL

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp) e informados em 22/04/2020.

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
11	04/04/2020	Ensaio clínico pragmático controlado randomizado multicêntrico da eficácia de dez dias de cloroquina no tratamento da pneumonia causada por SARS-CoV-2	CEPETI – Centro de Estudos e de Pesquisa em Terapia Intensiva
12	04/04/2020	Plasma convalescente como alternativa terapêutica para o tratamento de SARS-CoV-2	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
13	04/04/2020	Ensaio clínico utilizando N-acetilcisteína para o tratamento de síndrome respiratória aguda grave em pacientes com COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
14	04/04/2020	Suspensão dos bloqueadores do receptor de angiotensina e inbidores da enzima conversora da angiotensina e desfechos adversos em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus (SARS-CoV-2) – *Brace Corona Trial*	Instituto D'or de Pesquisa e Ensino
15	04/04/2020	Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de hospitalização e complicações respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnóstico confirmado ou presuntivo de infecção pelo (COVID-19) – Coalizão COVID-19 Brasil V – pacientes não hospitalizados	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
16	05/04/2020	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar eficácia e segurança da hidroxicloroquina e azitromicina *versus* placebo na negativação da carga viral de participantes com síndrome gripal causada pelo SARS-CoV-2 e que não apresentam indicação de hospitalização	Hospital Santa Paula (Sp)
17	08/04/2020	Efetividadede um protocolo de testagem baseado em RT-PCR e sorologia para SARS-CoV-2 sobre a preservação da força de trabalho em saúde, durante a pandemia COVID-19 no Brasil: ensaio clínico randomizado, de grupos paralelos	Empresa Brasileira de Servicos Hospitalares – EBSERH
18	08/04/2020	Estudo prospectivo, não randomizado, intervencional, consecutivo, da combinação de hidroxicloroquina e azitromicina em pacientes sintomáticos graves com a doença COVID-19	Hospital Guilherme Alvaro – Santos – SP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp) e informados em 22/04/2020.

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
19	08/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, monocêntrico, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private Operadora de Saude LTDA
20	08/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes com comorbidades, sem síndrome respiratória grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV-2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa – DENPE
21	11/04/2020	Uso de plasma de doador convalescente para tratar pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (COVID-19)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP
22	14/04/2020	Efeitos da terapia com nitazoxanida em pacientes com pneumonia grave induzida por SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio De Janeiro – UFRJ
23	14/04/2020	Ensaio clínico de prova de conceito, multicêntrico, paralelo, randomizado e duplo-cego para avaliação da segurança e eficácia da nitazoxanida 600 mg em relação ao placebo no tratamento de participantes da pesquisa com COVID-19 hospitalizados em estado não crítico	Hospital Vera Cruz S. A.
24	14/04/2020	Novo esquema terapêutico para falência respiratória aguda associada a pneumonia em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
25	17/04/2020	Uso de plasma convalescente submetido à inativação de patógenos para o tratamento de pacientes com COVID-19 grave	Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Cavalcanti — HEMORIO
26	17/04/2020	Plasma convalescente como alternativa de tratamento de casos graves de SARS-CoV-2	UNIDADE DE HEMOTERAPIA E HEMATOLOGIA SAMARITANO LTDA
27	17/04/2020	Hidroxicloroquina e Lopinavir/ Ritonavir para melhorar a saúde das pessoas com COVID-19	Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais — PUCMG

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136
MINISTÉRIO DA SAÚDE
PÁTRIA AMADA BRASIL GOVERNO FEDERAL

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp) e informados em 22/04/2020.

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
28	18/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança de succinato sódico de metilprednisolona injetável no tratamento de pacientes com sinais de síndrome respiratória aguda grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
29	18/04/2020	Estudo clínico de eficácia e segurança da inibição farmacológica de bradicinina para o tratamento de COVID-19	Faculdade de Ciências Medicas — UNICAMP
30	21/04/20	Avaliação do uso terapêutico da hidroxicloroquina em pacientes acometidos pela forma leve da COVID-19: ensaio clínico randomizado	Fundação de Saúde Comunitária de Sinop

Atualizações constantes sobre os ensaios clínicos aprovados pela CONEp podem ser encontradas no endereço acessado pelo código ao lado.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972